



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2014

Operative Therapie des Mammakarzinoms

Heuer, Heike ; Schnabel, J ; Dedes, K J ; Fink, Daniel

Abstract: Die operative Therapie des Mammakarzinoms hat sich über die Jahrzehnte in ihrer Radikalität verringert. Neue Entwicklungen werfen Fragen vor allem zum Vorgehen bei prophylaktischer Mastektomie bei Risiko-patientinnen, zur Chirurgie der axillären Lymphknoten und zu Brustrekonstruktionen auf. Der Beitrag zeigt Hintergründe auf und erläutert heutige Techniken.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-198396>
Journal Article
Published Version

Originally published at:
Heuer, Heike; Schnabel, J; Dedes, K J; Fink, Daniel (2014). Operative Therapie des Mammakarzinoms. Gynäkologie, (3):18-23.

Operative Therapie des Mammakarzinoms

Etablierte Standards und neue Techniken

Die operative Therapie des Mammakarzinoms hat sich über die Jahrzehnte in ihrer Radikalität verringert. Neue Entwicklungen werfen Fragen vor allem zum Vorgehen bei prophylaktischer Mastektomie bei Risikopatientinnen, zur Chirurgie der axillären Lymphknoten und zu Brustrekonstruktionen auf. Der Beitrag zeigt Hintergründe auf und erläutert heutige Techniken.

HEIKE HEUER, JULIA SCHNABEL, KONSTANTIN J. DEDES, DANIEL FINK

Aufgrund inzwischen möglicher genetischer Untersuchungen und neuer onkologischer Methoden stehen heute wieder Fragen zu prophylaktischen Mastektomien und damit auch wieder grössere Eingriffe im Blickpunkt der Patientinnen und der behandelnden Ärzte.

Die Operation der axillären Lymphknoten wurde neu untersucht, und die Empfehlungen diesbezüglich wurden überarbeitet. Auch der Zeitpunkt einer Rekonstruktion nach Mastektomie wird diskutiert und durch die immer präziseren Bestrahlungsmöglichkeiten und neue Materialien zur Unterstützung bei implantatbasierten Rekonstruktionen beeinflusst.

Geschichte der radikalen Chirurgie zur brusterhaltenden Therapie

William Stewart Halsted entwickelte Ende des 19. Jahrhunderts die radikale Operation des Mammakarzinoms mit Entfernung der Mamma und des Musculus pectoralis major und minor sowie der regionalen Lymphknoten (1).

Das National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) veröffentlichte ab 1977 die ersten Resultate der NSABP-B-04-Studie, die die radikale Mastektomie mit der einfachen Mastektomie mit Radiotherapie bei nodalnegativen und nodalpositiven Patientinnen verglich und keinen Unterschied bezüglich des krankheitsfreien Überlebens (disease-free survival, DFS), des metastasenfüreren Überlebens (distant disease-free survival, DDFS) und des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) zeigte (2). Die Folgestudie NSABP-B-06 randomisierte Patientinnen mit Tumoren < 4 cm in drei Gruppen (modifizierte radikale Mastektomie, Lumpektomie mit Radiotherapie und Lumpektomie ohne Radiotherapie). Eine Axilladisektion wurde in allen drei Armen durchgeführt. Patientinnen mit Lymphknotenmetastasen erhielten zusätzlich eine Chemotherapie mit 5-FU und Melphalan. Auch hier

zeigte sich kein Unterschied bezüglich des DFS, des DDFS und des OS. Im Hinblick auf die lokale Rezidivrate zeigt sich ein Vorteil für die bestrahlten Patientinnen (39% ohne Radiotherapie vs. 14% mit Radiotherapie) (3). Weitere Studien bestätigten dieses Resultat (4, 5). Es muss allerdings in Betracht gezogen werden, dass die neueren Daten auch den Effekt der endokrinen Therapie und der Chemotherapie mit einbeziehen.

Empfehlungen zur brusterhaltenden Operation

(Segmentektomie oder Quadrantektomie)

Es gibt nur wenige absolute Kontraindikationen für die brusterhaltende Therapie. Die am häufigsten genannte ist das inflammatorische Mammakarzinom. Patientinnen sollten zunächst eine neoadjuvante Chemotherapie, dann eine Mastektomie mit oder ohne Axilladisektion und anschliessend eine Radiotherapie der Thoraxwand mit oder ohne Lymphabfluss erhalten. Weitere Indikationen zur Mastektomie stellen sicher das Lokalrezidiv nach Radiotherapie, multizentrische Tumore in verschiedenen Quadranten und grossflächige duktale Carcinoma in situ dar.

Die Entscheidung, ob eine brusterhaltende Operation möglich scheint, ist in erster Linie von der Grösßenrelation zwischen Tumor und Brust abhängig. Bei Multizentrität spielen die Lage der Tumoren und die Brustgrösse eine Rolle. Starre Empfehlungen bezüglich Tumorgrossen, Anzahl der Tumoren oder Tumorage eignen sich nicht für die Festlegung der Operationsart. Der Entscheid für eine Operationsmethode sollte vom jeweiligen Operateur zusammen mit der Patientin gefällt werden. Einbeziehen sind hier auch die weiteren postoperativen Therapien, wie die Radiotherapie der Restbrust mit Boost, die Radiotherapie des Lymphabflusses, die adjuvante Chemotherapie und die endokrine Therapie. Patientinnen, bei denen keine Radiotherapie möglich scheint und die

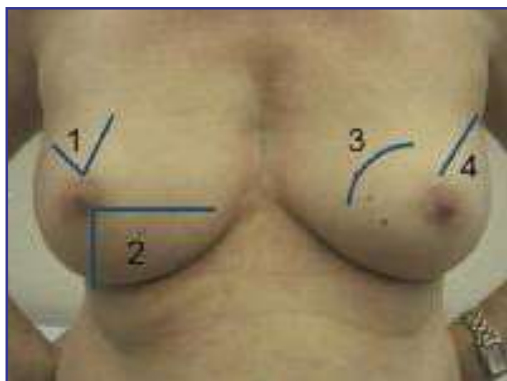


Abbildung 1: 1) Segment, 2) Quadrant, 3) zirkuläre Schnittführung, 4) radiäre Schnittführung

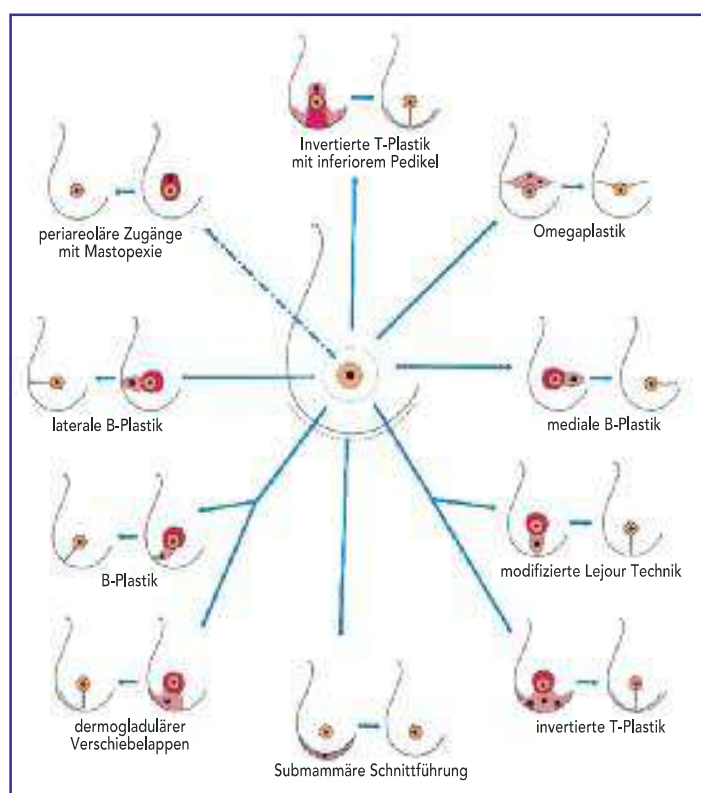


Abbildung 2: Onkoplastische Operationstechniken (Adaptiert nach [22])

dennoch ein brusterhaltendes Vorgehen wünschen, müssen über die erhöhte Lokalrezidivrate aufgeklärt werden. Diese liegt zwischen 6% mit weiteren adjuvanten Therapien und 40% ohne zusätzliche Therapie (3, 6).

Eine Ausnahme stellen Patientinnen über 70 Jahre mit hormonsensiblen T1-Tumoren (Tumorgrosse < 2 cm) dar. In der Studie B 9343 der Cancer and Leukemia Group, welche 636 Patientinnen über 70 Jahre in zwei Gruppen (endokrine Therapie mit Tamoxifen vs. endokrine Therapie mit Tamoxifen und Radiatio) randomisierte, zeigte sich eine Lokalrezidivrate von 4% in der Tamoxifen-Gruppe versus 1% in der

Gruppe mit Radiatio und nach 10 Jahren eine Lokalrezidivrate von 9% versus 2% (7). Bei dieser Patienten-Gruppe (T1-Tumor, hormonsensibel und Alter > 70 Jahre) kann auf eine Radiatio trotz brusterhaltender Therapie verzichtet werden.

Operative Techniken der brusterhaltenden Therapie

Je nach Tumorgrosse und -lokalisierung unterscheidet man die Segmentektomie und die Quadrantektomie über einen radiären oder zirkulären Zugang unter Mitnahme der Faszia des Musculus pectoralis (Abbildung 1). Die Grösse des Resektats sollte jeweils der Tumorgrosse mit einem Sicherheitsabstand entsprechen und das Ziel von tumorfreien Resektaträndern erreichen. Zur Defektdeckung eignen sich subkutane Drüsenkörperverschiebelappen. Durch eine Mobilisation des umgebenden Drüsengewebes kann in den meisten Fällen ein gutes kosmetisches Resultat erzielt werden.

In den letzten 10 Jahren entwickelte sich der Begriff onkoplastische Chirurgie als Ausdruck dafür, dass ästhetische Aspekte nach einer Brustkrebsoperation von den Patientinnen zunehmend als wichtig angesehen werden. Je nach Tumorgrosse und -lage lassen sich durch diese verschiedenen Techniken die Brustform und auch die korrekte Lage des Nippel-Areola-Komplexes erhalten, ohne Kompromisse im Bereich der onkologischen Therapie eingehen zu müssen. In Abbildung 2 (8) sind einige Methoden dargestellt.

Von der Axilladisektion zur Sentinel-Lymphonodektomie

Die Ausbreitung von Tumorzellen in den axillären Lymphknoten ist ein wichtiger prognostischer Marker, sodass die Axilladisektion lange Zeit als Standardoperation durchgeführt wurde. Da die Rate der axillären Lymphknotenmetastasen bei klinisch nodal-negativen Patientinnen lediglich 20 bis 35% beträgt und die Folgen wie Lymphödeme, Schmerzen und Missempfindungen teilweise beträchtlich sind, wurde in mehreren Studien (NSABP-B-32-, EIO-Studien) die Sicherheit der Sentinel-Lymphonodektomie (SLND) als primäre Stagingmethode untersucht und bestätigt (9–11). Nun galt die alleinige SLND bei negativem Sentinel (SN) und die Komplettierung mittels Axilladisektion bei positivem SN als Standardverfahren.

Die Rolle der komplettierenden Axilladisektion nach positivem Sentinel-Lymphknoten

Das Durchführen einer komplettierenden Axilladisektion nach positivem Sentinel-Lymphknoten wurde durch die Ergebnisse der 2011-Studie infrage gestellt. Die Studie wurde 1999 initiiert. Eingeschlossen

wurden Patientinnen mit T1- und T2- Tumoren, die eine brusterhaltende Therapie erhielten und ein oder zwei positive Sentinel-Lymphknoten aufwiesen. Sie wurden in einen Arm mit Axilladisektion (ALND) versus einen Arm ohne weitere Operation (SLND-only) randomisiert. Nach Rekrutierung von 891 Patientinnen wurde die Studie geschlossen, obwohl ursprünglich das Studiendesign den Einschluss von 1900 Frauen vorsah. Im ALND-Arm wurden bei 27% der Patientinnen zusätzliche Lymphknotenmetastasen gefunden. 97% der Patientinnen im SLND-only-Arm erhielten eine adjuvante Therapie (58% Chemotherapie, 47% endokrine Therapie), im ALND-Arm waren es 96% (58% Chemotherapie, 46% endokrine Therapie). Nach einem medianen Follow-up von 6,3 Jahren zeigten sich lediglich 29 Lokalrezidive in der gesamten Untersuchungspopulation (2% im SLND-Arm und 4% im ALND-Arm). Bezüglich des DFS und des OS waren keine Unterschiede feststellbar (12). Nach Veröffentlichung der Daten wurden bezüglich der Anwendbarkeit mehrere Aspekte der Studie diskutiert. Der am häufigsten genannte Kritikpunkt war das Nichterreichen der geplanten Patientenzahl. Die Entscheidung, die Studie frühzeitig zu beenden, wurde durch die niedrige Eventrate gestützt, welche durch die Verbesserung der systemischen Therapien erzielt wurde und welche unterhalb der ursprünglich bei der Studienplanung erwarteten Rate lag. Zusätzlich war die Studie dazu konzipiert, die Nichtunterlegenheit (noninferiority) des SLND-alone-Arms für das OS mit einem p-Wert von 0,008 zu zeigen. Es wurde keine Veränderung der Resultate durch eine größere Patientenzahl erwartet, da der 95%-Konfidenzintervall der Hazard Ratio den vordefinierten Punkt, bei dem die Behandlung nicht als äquivalent betrachtet wurde, nicht überschritt (13). Eine weitere Studie, die IBCSG 23-01, welche 2015 die 5-Jahres-Follow-up-Daten auswerten wird, unterstreicht die Daten der Z0011-Studie. In dieser Studie werden Patientinnen mit Sentinel-Mikrometastasen < 2 mm untersucht (Randomisation ALND vs. keine weitere operative Therapie). Eingeschlossen wurden Patientinnen mit Tumoren < 5 cm und auch Patientinnen mit

Tabelle 1:

Aktuelle Empfehlungen zur Sentinel-Lymphonodektomie (SLND) und Axilladisektion (ALND) (24)

- Klinisch unauffällige Axillalymphknoten → SLND
- Klinisch suspekte Axillalymphknoten → histologische Sicherung FNP/Stanzbiopsie
 - N1 → ALND
 - N0 → SLND
- Mikrometastase im SN → Ø ALND
- Makrometastase im SN
 - 1-2 positive SN, T1-2, brusterhaltende Therapie (BCT), geplante Radio → Ø ALND
 - 1-2 positive SN, T3 und BCT oder Mastektomie → ALND
 - > 2 positive SN → ALND

Mastektomie. Die 4-Jahres-DFS-Rate lag bei 91%. Das NCCN (National Comprehensive Cancer Network) empfiehlt aufgrund der vorliegenden Daten den Verzicht auf eine Axilladisektion bei T1- und T2-Tumoren (< 5 cm), brusterhaltender Therapie, 1 bis 2 positiven Sentinel-Lymphknoten und geplanter Radio.

Trotz der niedrigen Rate an Rezidiven scheint es eine Risikopatientinnengruppe zu geben, die von einer komplettierenden Axilladisektion eher profitiert. Zu dieser Gruppe zählen junge Patientinnen, Patientinnen mit High-Grade-Tumoren sowie hormonrezeptor-negativen Tumoren (14). Zur Entscheidungsfindung bei Patientinnen mit grenzwertiger Indikation zur ALND gibt es Risikoberechnungsinstrumente, welche die Wahrscheinlichkeit von weiteren Lymphknotenmetastasen evaluieren. Am häufigsten werden das Memorial-Sloan-Kettering-Cancer-Center-Nomogramm und der Stanford-Calculator verwendet. Beide stehen online zur Verfügung (15, 16). Eine weitere Risikoevaluationsmethode wurde von Canavese und Kollegen publiziert und aktuell veröffentlicht. Der Algorithmus ist in den Tabellen 1 und 2 dargestellt (17).

Brustrekonstruktion nach Mastektomie

Jahrzehntelang galt als Methode der Wahl nach Mastektomie die zweizeitige Rekonstruktion mit sub-

Tabelle 2:

Risikoevaluation für zusätzlichen Lymphknotenbefall bei positivem Sentinel-Lymphknoten (23)

<p>pT ≤ 1b + G2 + 1 SN pos. + Her2neu neg.</p> <p>pT ≤ 1c + G1 + 2 SN pos. + Her2neu neg. oder positiv</p> <p>pT ≤ 2 + G1 + 1 SN pos. + Her2neu neg. oder positiv</p>	}	Low Risk ≤ 15% Wahrscheinlichkeit
<p>pT 1c + G3 + 2 SN pos. + Her2neu pos.</p> <p>pT 2 + G2 + 2 SN pos. + Her2neu pos.</p> <p>pT 2 + G3 + 2 SN pos. + Her2neu pos. oder neg.</p>	}	High Risk > 75% Wahrscheinlichkeit
Alle anderen Kombinationen		Intermediate Risk > 15%, aber < 75%

pektoraler Expandereinlage und – nach Expansion – die Einlage des definitiven Implantats. Dieses Vorgehen hatte den Vorteil, dass die onkologische Therapie – sei es eine adjuvante Chemotherapie oder die Radiatio – ohne Probleme durchgeführt werden konnte. Zur Diskussion standen aber stets der lange Zeitraum mit kosmetisch unbefriedigendem Resultat für die Patientin und das Problem der eingeschränkten Formvarianten durch den rigiden Hautmantel. 1991 veröffentlichten Toth und Kollegen erstmals Daten zur Skinsparing Mastektomie (SSM). Bei dieser Methode wird ebenso wie bei der eingeschränkt radikalen Mastektomie (Nonskinsparing Mastektomie, NSSM) das Brustdrüsengewebe komplett entfernt; der resezierte Hautmantel beschränkt sich aber auf den Nippel-Areola-Komplex mit gegebenenfalls kleiner umgebender Hautspindel (Abbildung 3). Die Lokalrezidivrate nach SSM unterscheidet sich nicht von der Rate bei NSSM und liegt zwischen 2 und 7% (18). Eine weitere Methode stellt die Nipplesparing Mastektomie dar, bei der lediglich das Brustdrüsengewebe von einem submammären Schnitt oder einem lateralen radiären Schnitt entfernt wird. Bei dieser Operation sollte jedoch intraoperativ ein Schnellschnitt der retromamillären Region durchgeführt werden; sie eignet sich nicht für Patientinnen mit zentralem mamillennahem Tumorsitz oder grossen T3-Tumoren, die eine Beteiligung des Nippel-Areola-Komplexes in bis zu 50% der Fälle zeigen (19). Die hautsparenden Operationsmethoden ermöglichen die primäre Brustrekonstruktion und ersparen der Patientin so mehrzeitige Eingriffe und psychisch belastende Zeiträume ohne Brust.

Die Rekonstruktion der Brust erfolgt zeitlich entweder mit Implantat/Expander oder autologen Lappenplastiken, zum Beispiel DIEP-Flap (deep inferior epigastric perforator, Bauchdeckenlappen). Die einzeitige Rekonstruktion mit Implantaten wird nun auch gehäuft durchgeführt, da seit 2001 azelluläre dermale Gewebematrix (ADM) und seit 2008 auch titanbeschichtete Polypropylenetze zur Verfügung stehen, welche eine Bedeckung des inferior-lateralen Anteils der Implantate ermöglichen (Abbildung 4) (20).

Ob eine mögliche Radiatio des Gewebes eine Kontraindikation für Sofortrekonstruktionen darstellt, wird kontrovers diskutiert. Die bisher bestehenden Daten zeigen eine etwas höhere Rate an Serombildung und Infektionen, ohne die Gesamtkomplikationsrate anzuheben (21). Die Frage der primären und der sekundären Rekonstruktion muss sicher unter den Aspekten onkologische Sicherheit, Komorbidität und Patientenwunsch nach ausführlicher Aufklärung entschieden werden. ■



Abbildung 3: 1) eingeschränkt radikale Mastektomie, 2) Skinsparing Mastektomie



Abbildung 4: Implantatrekonstruktion mit ADM (20).

Merkmale

- **Die brusterhaltende Therapie** ist bei den meisten an Mammakarzinom erkrankten Patientinnen auch durch die onkoplastischen Techniken Standard.
- **Die Sentinel-Lymphonodektomie** sollte bei klinisch negativen axillären Lymphknoten als Stagingmethode Anwendung finden. Bei einigen Patientinnen kann unter definierten Voraussetzungen bei positivem Sentinel-Lymphknoten auf eine komplettierende Axilladisektion verzichtet werden.
- **Neue plastisch-rekonstruktive Methoden und Materialien** ermöglichen häufig die einzeitige Rekonstruktion bei Indikation zur Mastektomie.



Dr. med. Heike Heuer
(Korrespondenzadresse)
Klinik für Gynäkologie
UniversitätsSpital Zürich
8091 Zürich
E-Mail: heike.heuer@usz.ch

Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel: keine.

Quellen:

1. Halsted WS.: A clinical and histological study of certain adenocarcinomata of the breast: and a brief consideration of the supraclavicular operation and of the results of operations for cancer of the breast from 1889 to 1898 at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg* 1898; 28: 557–76.
2. Fisher B, Jeong JH, Anderson S, et al.: Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med* 2002; 347: 567–75.
3. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1233–41.
4. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, et al.: Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 347: 1227–32.
5. Effects of radiotherapy and surgery in early breast cancer. An overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444–55.
6. Mittendorf EA, Buchholz TA, Tucker SL, et al.: Impact of chemotherapy sequencing on local-regional failure risk in breast cancer patients undergoing breast conserving therapy. *Ann Surg* 2013; 257: 173–79.
7. Hughes KS, Schnaper LA, Cirincione C, et al.: Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 or older with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 15.
8. Berry MG, Fitoussi AD, Curnier A, et al.: Oncoplastic breast surgery: A review and systematic approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(8): 1233–43.
9. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, et al.: Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 927–33.
10. Ashikaga T, Krag DN, Land SR, et al.: Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol* 2010; 102: 111–18.
11. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, et al.: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg* 2010; 251: 595–600.
12. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, et al.: Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2011; 305: 569–75.
13. Black DM, Mittendorf EA.: Landmark trials affecting the surgical management of invasive breast cancer. *Surg Clin North Am* 2013; 93(2): 501–18.
14. Rao R, Euhus D, Mayo HG, et al.: Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. *JAMA* 2013; 310(13): 1385–94.
15. Van Zee KJ, Manasseh DM, Bevilacqua JL, et al.: A nomogram for predicting the likelihood of additional nodal metastases in breast cancer patients with a positive sentinel node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 1140–51.
16. Kohrt HE, Olshen RA, Bernas HR, et al.: New models and online calculator for predicting non-sentinel lymph node status in sentinel lymph node positive breast cancer patients. *BMC Cancer* 2008; 8: 66.
17. Canavese G, Bruzzi P, Catturich A, et al.: A risk score model predictive of the presence of additional disease in the axilla in early-breast cancer patients with one or two metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2014; pii: S0748-7983(14)00350-3.
18. Cunnick GH, Mokbel K.: Skin-sparing mastectomy. *Am J Surg* 2004; 188(1): 78–84.
19. Cense HA, Rutgers EJ, Lopes Cardozo M, et al.: Nipplesparing mastectomy in breast cancer: a viable option? *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 521–26.
20. Israeli R.: Complications of acellular dermal matrices in breast surgery. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130(5 Suppl 2): 159S–72S.
21. Clemens MW, Kronowitz SJ.: Acellular dermal matrix in irradiated tissue expander/implant-based breast reconstruction: evidence-based review. *Plast Reconstr Surg*. 2012 Nov; 130(5 Suppl 2): 27S–34S.
22. Berry MG.: Oncoplastic breast surgery: A review and systematic approach. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63(8): 1233–43.
23. Canavese G.: A risk score model predictive of the presence of additional disease in the axilla in early-breast cancer patients with one or two metastatic sentinel lymph nodes. *Eur J Surg Oncol* 2014; pii: S0748-7983(14)00350-3.
24. Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms; Juli 2012.